

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : B01D 69/00, A61M 1/16, B29C 59/14, A61L 33/00, B01D 67/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/17904 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. August 1994 (18.08.94)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/00355 (22) Internationales Anmeldedatum: 8. Februar 1994 (08.02.94)		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Prioritätsdaten: P 43 03 870.0 10. Februar 1993 (10.02.93) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AKZO NOBEL N.V. [NL/NL]; Velperweg 76, Postbus 76, NL-6824 BM Arnhem (NL).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FLOTTMANN, Thomas [DE/US]; 101 Autumn Horseshoe, Four Seasons, Newark, DE 19702 (US). KOPP, Karl [DE/DE]; Am Gokert 18, D-64354 Reinheim (DE). LEMKE, Horst-Dieter [DE/DE]; Nibelungenstrasse 26, D-63785 Obernburg (DE).			
(74) Anwalt: FETT, Günter; Akzo Patente GmbH, Kasinostrasse 19-21, D-42103 Wuppertal (DE).			
(54) Title: MODIFIED MEMBRANE FOR MEDICAL PURPOSES			
(54) Bezeichnung: MODIFIZIERTE MEMBRAN FÜR MEDIZINISCHE ZWECKE			
(57) Abstract			
A membrane for medical purposes treated with a low pressure plasma is modified so that its complement activation capacity and thrombogenicity are reduced with respect to non-modified dialysis membranes. The membrane is characterized in that complement activation is reduced by at least 50 % and thrombogenicity by at least 5 %. Also disclosed is a process for manufacturing this plasma-modified membrane.			
(57) Zusammenfassung			
Die Erfindung betrifft eine durch Behandlung mit einem Niederdruckplasma modifizierte Membran für medizinische Zwecke, die dadurch eine Reduzierung der Komplementaktivierung und der Thrombogenität gegenüber der nicht modifizierten Dialysemembran aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass die Reduzierung der Komplementaktivierung mindestens 50 % und die der Thrombogenität mindestens 5 % beträgt. Die Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung der plasmamodifizierten Membran.			

#### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänen
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

**Modifizierte Membran für medizinische Zwecke****Beschreibung:**

Die Erfindung betrifft eine durch Behandlung mit einem Niederdruckplasma modifizierte Membran für medizinische Zwecke, die dadurch eine Reduzierung der Komplementaktivierung und der Thrombogenität gegenüber der nicht-modifizierten Membran aufweist.

Membranen für medizinische Zwecke sind in der Form von Flachmembranen, Schlauchmembranen oder Hohlfadenmembranen seit längerem bekannt, wobei an diesen Membranen (z.B. solche für die Dialyse, Hemodialyse, Hemofiltration, Oxygenation und andere) sehr hohe Anforderungen hinsichtlich der sogenannten "Biokompatibilität" gestellt werden, damit das an den Membranen vorbeifließende Blut möglichst wenig beeinträchtigt wird.

Unter dem Begriff Biokompatibilität sind eine Vielzahl verschiedener Eigenschaften und Parameter zusammengefaßt, die im wesentlichen die Blutverträglichkeit von Dialysatoren, Membranen und anderen Komponenten bestimmen und beeinflussen.

Für die Definition der Blutverträglichkeit hat sich im Bereich der medizinischen Behandlung von Dialysepatienten ganz allgemein die sogenannte Null-Definition durchgesetzt, d.h. daß die Komponenten eines solchen Systems und das System selbst möglichst viele der nachfolgenden Forderungen erfüllen sollen:

- keine thrombogenen, toxischen, allergischen oder entzündlichen Reaktionen
- keine Zerstörung von biologischen Zellen
- keine Veränderungen bei Plasmaproteinen und -enzymen
- keine krebserzeugenden Effekte
- keine Veränderungen des umgebenden Gewebes.

Damit bestimmen die Biokompatibilitätsdaten der einzelnen Komponenten des Systems, wie etwa der Grad und die Art der Sterilisierung (Keimfreiheit), das Gehäusedesign, das Einbettmaterial der eigentlichen Membran und einige andere Faktoren entscheidend die Biokompatibilität des gesamten Systems. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird vor allem die Biokompatibilität des Membranmaterials bzw. der Membran selber beurteilt. Wesentliche Aspekte der Biokompatibilität sind beispielsweise Thrombogenität, Komplementaktivierung, Leukopenie sowie die Siebkoeffizienten für  $\beta 2$ -Microglobulin, Albumin und andere Substanzen.

Um die Eigenschaften einer solchen Membran im Hinblick auf die Verbesserung der Biokompatibilität zu beeinflussen, sind eine Reihe von Methoden vorgeschlagen worden. So kann beispielsweise das Membranmaterial chemisch modifiziert werden, um eine weniger oder mehr aktive Oberfläche der Membran zu erhalten, die dann auf bestimmte der o.g. Faktoren Einwirkung hat.

Chemisch modifizierte Membranen, vor allem Dialysemembranen, die eine verbesserte Biokompatibilität aufweisen, sind etwa in der DE-OS 39 01 945, DE-OS 39 01 946, DE-OS 39 01 947, DE-OS 38 14 326, DE-OS 35 24 596, DE-PS 33 41 113 und der EP-A-0 459 293 beschrieben.

Diese Membranen weisen bei der Dialyse und auch anderen Anwendungen zwar eine starke Reduzierung der C5a-Komplementaktivierung gegenüber nichtmodifizierten Membranen auf, zeigen jedoch im Gegensatz zu klassischen Dialysemembranen, wie beispielsweise Cuprophan<sup>R</sup>, teilweise eine erhöhte Thrombogenität, so daß bei der Behandlung von Patienten Probleme auftreten können.

Im allgemeinen haben sich jedoch die Verfahren zur chemischen Modifizierung von Membranen als kompliziert und unwirtschaftlich erwiesen. Außerdem wird oft nur einer der die Biokompatibilität beeinflussenden Parameter verbessert, während eine oder auch mehrere andere - insbesondere die Thrombogenität - verschlechtert werden.

Es ist daher auch schon vorgeschlagen worden, das Membranmaterial durch physikalische Einwirkung zu beeinflussen, beispielsweise durch Behandlung mit einem Plasma. Unter Plasma wird dabei im Sinne der Erfindung ein Gas im

Plasmazustand (nach LANGMUIR) verstanden. Es handelt sich um ein hoch ionisiertes Gas mit besonderen Eigenschaften, die auf den Wechselwirkungen der im Plasma vorhandenen Ionen, Elektronen, angeregten Atomen und Strahlungsquanten beruht.

Hierfür werden Gase oder Gasgemische mittels einer Gasentladung elektrisch derart angeregt, daß der eben genannte Plasmazustand erreicht wird. Es entsteht ein Gemisch aus Neutralgas, Elektronengas, angeregten Atomēn, Ionen und Lichtquanten. Dieses Gemisch kann dann beispielsweise zur Oberflächenaktivierung von Membranen und anderen Körpern eingesetzt werden.

So beschreibt etwa die DD 0 272 340 eine ebenflächige grobporige Membran aus einem Acrylnitrilpolymerisat und ein Verfahren zu deren Herstellung, wobei durch aufeinanderfolgendes oder gleichzeitiges flächenförmiges Aneinander-schichten einer das Acrylnitrilpolymerisat enthaltenden Gießlösung und einer damit unverträglichen Lösung eines zweiten Polymeres und nachfolgende Koagulation zu einem 2-Schichtformkörper verformt werden, dadurch gekennzeichnet, daß vor oder nach der Auftrennung des 2-Schichtformkörpers die Oberflächenschicht der aus dem Acrylnitrilpolymerisat gebildeten Membran einer Niedertemperaturplasmabehandlung im inerten Medium mit einer auf die Membran übertragenen Energie von 330 bis 3.300 W.s.cm<sup>-2</sup> unterzogen wird.

Die so hergestellten Membranen zeichnen sich durch die in der trennaktiven Schicht an der Membranoberseite vorhandenen Poren annähernd einheitlicher Größe aus. Geeignet sind diese Membranen für die Mikrofiltration oder als Träger für die Herstellung von Kompositmembranen.

Die DE-OS 35 09 068 beschreibt Porenmembranen, die durch Einwirkung von Plasma- bzw. Korona-Entladung in Gegenwart gasförmiger Stoffe auf Porenmembranen und ggf. chemische Modifizierung erhalten werden. Die Herstellung dieser Porenmembranen erfolgt dergestalt, daß man eine Porenmembran in Gegenwart gasförmiger Stoffe einer Plasma- bzw. Korona-Entladung unterwirft und anschließend ggf. chemisch modifiziert. Die Porenmembranen werden dann zur Entsalzung oder Aufkonzentration von wässrigen oder flüssigen Systemen, die beispielsweise Farbstoffe enthalten können, eingesetzt.

Die DE-OS 37 12 491 beschreibt eine hydrophobe, mikroporöse Mikrofiltrations-Membran mit permanent hydrophiler Oberfläche und einer Porengröße von etwa 0,1 µm oder weniger zum Trennen von Teilchen aus wässrigen Lösungen, enthaltend ein hydrophobes, mikroporöses Mikrofiltrationssubstrat mit permanent hydrophiler Oberfläche, die ihre permanent hydrophile Oberfläche erhalten hat durch eine Behandlung mit einem nicht-polymerisierbaren Plasmagas, wobei der Körper des Substrates weitgehend dieselben Eigenschaften wie Porengröße, Hydrophobie, mechanische Festigkeit und chemischen Widerstand aufweist, wie das Originalsubstrat vor der Behandlung. Diese Membranen werden dann für den Einsatz in Bioreaktoren verwendet.

Mit Niederdruckplasma behandelte Membranen zeigen eine reduzierte Komplementaktivierung (F. Poncin-Epaillard et al., Journal of Applied Polymer Science, Vol. 44, 1513-1522 (1992)), wobei das behandelnde Plasmagas aus Tetrafluorkohlenstoff oder Schwefelhexafluorid besteht.

Neben dem Umstand, daß es sich hier um höchst bedenkliche Substanzen im Sinne der Umweltschutzes handelt, tritt auch der Nachteil auf, daß die behandelten Membranen eine deutlich erhöhte Thrombogenität aufweisen. Die Behandlungszeit beträgt einige Minuten, so daß eine wirtschaftliche Herstellung der modifizierten Membran nicht möglich ist.

Membranen, die für medizinische Zwecke geeignet sein sollen, müssen eine möglichst hohe Biokompatibilität, wie sie eingangs schon allgemein beschrieben wurde, aufweisen.

So hat man bei der Hämodialyse mittels Membranen aus regenerierter Cellulose neben anderen Phänomenen auch eine deutliche Komplement-Aktivierung festgestellt. Das Komplement-System innerhalb des Blutplasmas ist ein komplexes, aus vielen Komponenten bestehendes Plasmaenzymsystem, das auf verschiedene Weise der Abwehr von Schädigungen durch eindringende fremde Zellen (Bakterien u.a.) dient. Wenn Antikörper gegen den eindringenden Organismus vorhanden sind, kann das Komplementsystem durch den Komplex der Antikörper mit antigenen Strukturen der Fremdzellen aktiviert werden, anderenfalls erfolgt auf einem Alternativ-Weg durch besondere Oberflächenmerkmale der Fremdzellen die Komplement-Aktivierung. Nach Aktivierung reagieren diese Proteine spezifisch in einer bestimmten Reihenfolge miteinander und am Ende wird ein zellschädigender Komplex gebildet, der die Fremdzelle zerstört.

Parallel dazu werden aus einzelnen Komponenten Peptide wie C5a und C3a freigesetzt, die Entzündungsscheinungen auslösen und gelegentlich auch unerwünschte, allergische Reaktionen des Organismus verursachen können. Es wird angenommen, daß die Aktivierung bei Hämodialysemembranen aus

regenerierter Cellulose über den alternativen Weg erfolgt. Objektiv festgestellt wird die Komplementaktivierung durch die Bestimmung der Komplement-Fragmente C3a oder C5a.

In diesem Zusammenhang wird auf folgende Arbeiten hingewiesen: D.E. Chenoweth et al, Kidney International Vol. 24, Seiten 764 ff, 1983, und D.E. Chenoweth, Asaio-Journal Vol. 7, Seiten 44 ff, 1984.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde die Komplement-Aktivierung anhand des Fragments C5a beurteilt. Dazu wurden bei Hohlfäden in vitro 250 ml heparinisiertes Blut über einen Zeitraum von 4 Std. mit einem Plasmafluß von 100 ml/min durch einen Dialysator mit  $1 \text{ m}^2$  effektiver Austauschfläche rezirkuliert. In dem Plasma wurden die C5a-Fragmente mit ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) der Fa. Behring bestimmt. Die relative Komplement-Aktivierung für den jeweiligen Meßzeitpunkt wurde durch Bildung des Verhältnisses aus der Konzentration zum Zeitpunkt der Probenahme und dem Anfangswert in Prozent errechnet. Zur Bewertung wurde der Meßwert nach 4 Std. Rezirkulationszeit herangezogen. Flachmembranen werden mit 8 ml heparinisiertem Blut 3 Stunden inkubiert und anschließend die C5a-Konzentration bestimmt.

Obwohl die klinische Bedeutung der Komplement-Aktivierung noch nicht geklärt ist, ist man bestrebt, diese bei der Hämodialyse möglichst auszuschließen.

Dialysemembranen können im ihrer therapeutischen Anwendung in der künstlichen Niere sehr leicht zur Blutgerinnung führen. Diese wird in der Regel durch den Einsatz von Heparin medikamentös unterbunden. Wird das Heparin jedoch

unterdosiert, kann sich die Thrombogenität einer Dialyse-  
membran nachteilig für den Patienten auswirken.

Die plasmatische Gerinnung ist ein komplexer, enzymatisch  
gesteuerter Vorgang. Ähnlich wie beim Komplementsystem  
wirken etwa 20 Plasmaproteine zusammen, und zwar sowohl  
fördernd, als auch inhibierend und damit den Gerinnungs-  
ablauf kontrollierend.

Die plasmatische Gerinnung kann im Prinzip über zwei  
verschiedene biologische Mechanismen ausgelöst werden.  
Hierbei spielt das sogenannte endogene System bei der  
Aktivierung an Fremdroberflächen eine große Rolle. Daneben  
wirkt die Verletzung des Gefäßendothels über das sogenannte  
exogene System gerinnungsfördernd. Beide Wege führen  
letztenendes zur Bildung des für die Gerinnung zentralen  
Enzyms, dem Thrombin. Der wichtigste Hemmstoff von Thrombin  
und der Blutgerinnung insgesamt ist Antithrombin III.

Die Hemmung von Thrombin durch Antithrombin III führt zum  
TAT (Thrombin-Antithrombin III-Komplex), der im Rahmen der  
vorliegenden Erfindung zur Beurteilung der Thrombogenität  
herangezogen wurde. Da die plasmatische Gerinnung durch  
Thrombocyten (Platelets) gefördert wird, ist auch die Zahl  
der Thrombocyten (platelet count) als Thrombogenitäts-  
parameter besonders sinnvoll.

Bei der Dialysebehandlung eines Nierenkranken mit  
Dialysatoren, die Membranen aus regenerierter Cellulose  
enthalten, tritt in der ersten Zeit der Dialysebehandlung  
ein vorübergehender Leukozytenabfall auf. Dieser Effekt wird  
als Leukopenie bezeichnet.

Leukopenie ist eine Erniedrigung der Leukozytenzahl (weiße Blutkörper) im Blutkreislauf. Die Zahl der weißen Blutkörper beim Menschen beträgt ca. 4000 bis 12000 Zellen/mm<sup>3</sup>. Die Leukopenie bei der Dialyse ist am stärksten ausgeprägt 15 bis 20 Min. nach Beginn der Behandlung, wobei die Neutrophilen (das sind die mit neutralen oder gleichzeitig mit sauren und basischen Farbstoffen anfärbbaren Leukozyten) fast vollständig verschwinden können. Danach erholt sich die Zahl der Leukozyten innerhalb etwa einer Stunde wieder auf fast den Ausgangswert oder übersteigt diesen. Wird nach Erholung der Leukozyten ein neuer Dialysator angeschlossen, tritt wieder Leukopenie im gleichen Ausmaß ein.

Cellulose-Membranen verursachen eine ausgeprägte Leukopenie. Auch wenn die klinische Bedeutung der Leukopenie wissenschaftlich nicht geklärt ist, besteht doch der Wunsch nach einer Dialysemembran für die Hemodialyse, die den Effekt der Leukopenie nicht zeigt, ohne daß dadurch die anderen sehr erwünschten positiven Eigenschaften von Dialysemembranen aus regenerierter Cellulose beeinträchtigt werden.

Zu den Substanzen, die ebenfalls die Biokompatibilität einer Membran beeinflussen, gehören Albumin und das  $\beta 2$ -Microglobulin.  $\beta 2$ -Microglobulin (Molekulargewicht ca. 11.800) ist locker an die Oberfläche aller kernhaltigen Zellen als Teil des Haupt-Histokompatibilitätsantigen-Komplexes gebunden. Dieser Komplex ist u.a. für die Verträglichkeit von fremden Gewebe mit körpereigenem Gewebe verantwortlich.

$\beta 2$ -Microglobulin wird ausschließlich in der Niere abgebaut, die tägliche Produktionsrate beim gesunden Menschen beträgt etwa 150 mg. Dialysepatienten und Urämiker haben jedoch

wesentlich höhere  $\beta 2$ -Microglobulin-Plasmaspiegel als Gesunde.

Diese Erhöhung des  $\beta 2$ -Mikroglobulinspiegels bei Langzeit-Dialysepatienten wird insbesondere nach Verwendung von Membranen aus regenerierter Cellulose beobachtet und wird darauf zurückgeführt, daß diese Membranen im Molekularbereich von 1000 bis 20.000 weniger durchlässig sind und die Mikroglobuline bei der Dialyse deshalb nicht in ausreichendem Maße entfernt werden. Es ist daher von großem Interesse, daß das  $\beta 2$ -Microglobulin während der Behandlung effektiv entfernt wird.

Die Albumine gehören ebenfalls zur Gruppe der Serumproteine, und stellen darin die größte Gruppe dar. Die Albumine halten den kolloidosmotischen Druck aufrecht und transportieren körpereigene und körperfremde niedermolekulare Stoffe. Außerdem bilden sie das Eiweißreservoir des Körpers. Da beim Dialysepatienten die Zahl der Albumine im allgemeinen vermindert ist, ist bei einer Behandlung darauf zu achten, daß der Albuminverlust möglichst gering bleibt.

Bei den verschiedenen Membranen, die für medizinische Zwecke geeignet sind, und wie sie seit längerem für die Dialyse und Ultrafiltration verwendet werden, besteht der Wunsch, solche Membranen zur Verfügung zu haben, die eine möglichst geringe Komplementaktivierung aufweisen. Dabei sollen alle anderen wichtigen Parameter, die für eine solche Membran kennzeichnend sind, erhalten bleiben oder zumindestens nicht verschlechtert werden.

Bisher war es aber nicht oder nur unter aufwendigen Methoden möglich, Membranen für medizinische Zwecke so zu behandeln,

daß man später eine gut funktionsfähige, aber nur mit einer geringen Komplementaktivierung versehene Membran erhält. Zudem sollten bei einer solchen Membran die Thrombogenitatsparameter nicht verschlechtert werden.

Es war daher Aufgabe der Erfindung, eine Membran für medizinische Zwecke zur Verfügung zu stellen, bei der die äußere Oberfläche gezielt so beeinflußt werden kann, daß ihre Biokompatibilität, insbesondere im Hinblick auf die C5a-Komplementaktivierung, erhöht wird.

Diese Aufgabe wird bei einer Membran gemäß dem Oberbegriff von Anspruch 1, dadurch gelöst, daß die Reduzierung der C5a-Komplementaktivierung mindestens 50% und die Reduzierung der Thrombogenität mindestens 5% beträgt.

Bevorzugt ist der Grad der Reduzierung der C5a-Komplementaktivierung noch größer und beträgt mehr als 85%, insbesondere mehr als 90%.

Die erfindungsgemäße Membran ist weiterhin dadurch gekennzeichnet, daß sie eine verbesserte Thrombogenität gegenüber der nicht-modifizierten Membran aufweist.

Bevorzugt sind ihre wesentlichen Transport- und Trenneigenschaften, zumindestens hinsichtlich der Ultrafiltrationsrate, der Dialysierleistung für Vitamin B12 und Kreatinin und den Siebkoeffizienten für Albumin und  $\beta_2$ -Mikroglobulin, gegenüber der nicht-modifizierten Membran, gleich oder verbessert oder zumindest nicht nennenswert verschlechtert. Nicht nennenswert verschlechtert bedeutet allenfalls in der Größenordnung von 10%, vorzugsweise aber weniger als 10%.

Als Material für die Membran werden synthetische oder natürliche Polymere oder Gemische derselben verwendet.

In Ausgestaltung der Erfindung werden als synthetische Polymere Polyacrylnitril, Polysulfon, Polyethersulfon, sulfonierte Polysulfon, sulfonierte Polyethersulfon, Polyvinylidenfluorid, Polycarbonate, Polypropylen, Polyamid, Polystyrol und/oder Polyurethane verwendet.

In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung werden als natürliche Polymere regenerierte Cellulose und Cellulosederivate verwendet.

Die erfindungsgemäße Membran kann verschieden ausgeführt werden, so etwa als Schlauchmembran, als Hohlfadenmembran oder als Flachmembran.

In einer Ausführungsform der Erfindung sind beide Oberflächen der Membran durch Behandlung mit einem Niederdruckplasma modifiziert.

Die Aufgabe wird ebenfalls gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung einer Membran für medizinische Zwecke durch Behandlung mit einem Niederdruckplasma, dadurch gekennzeichnet, daß eine unbehandelte Dialysemembran mit einer Geschwindigkeit von mehr als 2 m/min, bezogen auf eine Plasmabehandlungsstrecke von 10 bis 30 cm durch einen Raum, in dem ein Niederdruckplasma vorhanden ist, hindurchgeführt wird.

Bevorzugt beträgt die Geschwindigkeit mehr als 50 m/min.

Es ist auch möglich, das Verfahren nicht kontinuierlich durchzuführen, wobei abgeschnittene Membranfolien (bei Flachmembranen) oder allgemein Membranteilstücke einzeln mit einem Niederdruckplasma behandelt werden. Auf der anderen Seite sind bei kontinuierlichen Verfahren Transportgeschwindigkeiten von 2 bis 200 m/min für die Membran möglich.

Die nicht kontinuierliche Fahrweise kann in der Weise geschehen, daß ein kontinuierliches Band absatzweise durch die Plasmabehandlungsstrecke geführt wird und nach der entsprechenden Behandlungszeit weiterbewegt wird. Vorzugsweise wird die nicht kontinuierliche Behandlungsweise jedoch mit definierten Membranstücken durchgeführt. Die Behandlung kann ein- oder zweiseitig durchgeführt werden.

Es ist zweckmäßig, daß die Energiedichte des erzeugten Plasmas während der Behandlung etwa

0,00 bis 1,2  $\frac{W}{cm^2}$  beträgt.

Die Behandlungsdauer bzw. Verweilzeit in der Plasmastrecke liegt im allgemeinen zwischen 0,1 und 10 Sekunden.

Durch die erfindungsgemäße Behandlungsweise wird die Oberfläche der Membran in vorteilhafter Weise verändert. Die Veränderungen in der Oberfläche erfassen im allgemeinen einen Bereich von etwa 1 bis 2 nm.

Es versteht sich von selbst, daß bei Vorliegen von anderen Plasmabehandlungsstrecken als 10 bis 30 cm die Geschwindigkeit an die entsprechenden Dimensionen angepaßt wird.

Bevorzugt erfolgt die Behandlung mit Schwefeldioxid, Wasser, Luft, Sauerstoff, Stickstoff, einem Gemisch aus Methan und Sauerstoff, einzeln oder im Gemisch mit Edelgasen, bevorzugt Argon.

Die Erfindung wird durch die nachstehenden Beispiele erläutert:

**Beispiel 1**

Eine Cuprophan<sup>R</sup>-Flachmembran der Größe 12 x 32 cm wurde in einer Vakuumkammer plasmabehandelt. Dazu wurde die Flachmembran auf die Innenseite eines Kupferzyinders gespannt, welcher anschließend auf einem Probeteller in der Vakuumkammer montiert wurde. Der Kupferzyylinder und die Kammerwand bildeten die Elektroden für die Hochfrequenz (13,56 MHz), wobei im Inneren des Kupferzyinders ein intensives und homogenes Plasma brannte. Die Flachmembran wurde somit nur auf einer Seite behandelt.

**Behandlungsparameter:**

Gasmischung: SO<sub>2</sub>/Argon (30%)

Gesamtgasfluß: 150 ml/min.

Gesamtdruck: 1,8.10<sup>-3</sup> mbar

Die Behandlungsdauer betrug 24 Sekunden.

Die plasmabehandelte Flachmembran wies gegenüber der unbehandelten Flachmembran eine Reduzierung der C5a-Komplementaktivierung von 88% auf.

Die Werte für die Ultrafiltrationsrate, der Dialysierleistung für NaCl, Vitamin B12 und Harnstoff waren vor und nach der Plasmabehandlung im Rahmen der üblichen Meßgenauigkeit jeweils unverändert. Auch die Werte für die Bruchkraft und Bruchdehnung der Membran blieben unverändert.

**Beispiel 2**

Entsprechend Beispiel 1 wurde anstatt der Cuprophan-Flachmembran eine SPES-Flachmembran (Vitrex 5200 G) für 28 Sekunden mit der Gasmischung des Beispiels 1 behandelt. Alle anderen Versuchsbedingungen entsprachen denen des Beispiels 1.

Die plasmabehandelte SPES-Membran wies eine Reduzierung der C5a-Komplementaktivierung von 86% auf.

Die übrigen Leistungsdaten der Membran änderten sich nicht signifikant.

**Beispiel 3**

Eine auf eine Rolle aufgewickelt Cuprophan<sup>R</sup>-Flachmembran der Breite 25 cm wurde mit einer Geschwindigkeit von 2 m/min durch einen Plasmabehandlungsraum der Größe 50 x 30 cm gezogen. Das Plasma (13,56 MHz HF) wurde über eine Hohlkathode eingekoppelt, wodurch eine räumliche Bündelung des Plasmaraumes erreicht wird. Als Plasmagas wurde ein Wasser/Argongemisch (30% Argon) verwendet.

Die Reduzierung der C5a-Komplementaktivierung betrug gegenüber der unbehandelten Membran 77,2%, während die anderen Daten keine signifikanten Veränderungen zeigten.

**Beispiel 4**

Es wurde vorgegangen wie in Beispiel 3, wobei die Geschwindigkeit der Folie 25 m/min betrug.

Die Reduzierung der C5a-Komplementaktivierung betrug 91,2%, während die anderen Daten keine signifikanten Veränderungen zeigten.

**Modifizierte Membran für medizinische Zwecke**

---

**Patentansprüche:**

1. Durch Behandlung mit einem Niederdruckplasma modifizierte Dialysemembran für medizinische Zwecke, die dadurch eine Reduzierung der Komplementaktivierung und der Thrombogenität gegenüber der nicht-modifizierten Dialysemembran aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduzierung der Komplementaktivierung mindestens 50% und die Reduzierung der Thrombogenität mindestens 5% beträgt.
2. Membran nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduzierung der Komplementaktivierung mehr als 85% beträgt.
3. Membran nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduzierung der Komplementaktivierung mehr als 90% beträgt.

4. Membran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß ihre wesentlichen Transport- und Trenneigenschaften, zumindestens hinsichtlich der Ultrafiltrationsrate, der Dialysierleistung für Vitamin B12 und Kreatinin und den Siebkoeffizienten für Albumin und  $\beta$ 2-Mikroglobulin, gegenüber der nicht-modifizierten Membran gleich oder verbessert oder zumindest nicht nennenswert verschlechtert sind.
5. Membran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Material für die Membran synthetische oder natürliche Polymere oder Gemische derselben verwendet werden.
6. Membran nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als synthetische Polymere Polyacrylnitril, Polysulfon, Polyethersulfon, sulfonierte Polysulfon, sulfonierte Polyethersulfon, Polyvinylidenfluorid, Polycarbonate, Polypropylen, Polyamide, Polystyrol und/oder Polyurethan verwendet werden.
7. Membran nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als natürliche Polymere regenerierte Cellulose und Cellulosederivate verwendet werden.
8. Membran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Schlauchmembran, eine Hohlfadenmembran oder eine Flachmembran handelt.
9. Membran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß nur eine Oberfläche der Membran durch Behandlung mit einem Niederdruckplasma modifiziert ist.

10. Membran nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es sich dabei um die Oberfläche handelt, die später während einer Dialyse dem Blut zugewandt wird.
11. Membran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß beide Oberflächen der Membran durch Behandlung mit einem Niederdruckplasma modifiziert sind.
12. Verfahren zur Herstellung einer Membran für medizinische Zwecke durch Behandlung mit einem Niederdruckplasma nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine unbehandelte Dialysemembran mit einer Geschwindigkeit von mehr als 2 m/min, bezogen auf eine Plasmabehandlungsstrecke von 10 bis 30 cm durch einen Raum, in dem ein Niederdruckplasma vorhanden ist, hindurchgeführt wird.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Geschwindigkeit mehr als 50 m/min beträgt.
14. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 12 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Behandlung mit Schwefeldioxid, Wasser, Luft, Sauerstoff, Stickstoff, ein Gemisch aus Methan und Sauerstoff, einzeln oder im Gemisch mit Edelgasen, bevorzugt Argon, erfolgt.
15. Verfahren zur Herstellung einer Membran für medizinische Zwecke durch Behandlung mit einem Niederdruckplasma nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Membran während einer Zeit von 0,1 bis 10 Sekunden mit einer Plasma-Energiedichte von 0,04 bis 1,2 Ws/cm<sup>2</sup> behandelt.

16. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man die Membran während einer Zeit von 0,1 bis 10 Sekunden mit einer Plasmaenergiedichte von 0,04 bis 1,2 Ws/cm<sup>2</sup> behandelt.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 94/00355A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 5 B01D69/00 A61M1/16 B29C59/14 A61L33/00 B01D67/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 5 B01D B29C A61L C08J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOURNAL OF APPLIED POLYMER SCIENCE vol. 44, 1992, NEW-YORK pages 1513 - 1522 PONCIN-EPAILLARD 'Plasma Modification of Cellulose Derivatives as Biomaterials' cited in the application see abstract; figure 3 see page 1513, column 2, last paragraph - page 1514, column 1 see page 1515, column 2, paragraph 2 see page 1516, column 1, last paragraph - page 1517, column 2, paragraph 1 ---	1,4,5,7, 8
A	EP,A,0 323 341 (TERUMO CORP) 5 July 1989 see abstract; claim 1 see page 5, last paragraph see example 5 ---	1,5,6, 8-10

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
18 May 1994Date of mailing of the international search report  
07.06.94Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoornaert, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 94/00355

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,37 12 491 (APPLIED MEMBRANE TECHNOLOGY INC) 15 October 1987 cited in the application see abstract; figures 3,4 see claims 1-14 see page 4, line 60 - page 5, line 26 see page 6, line 20 - page 7, line 10 see page 9, line 20 - page 10, line 5 ---	1,5,6,8, 12,14,15
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol..9, no. 41 (C-267)21 February 1985 & JP,A,59 186 604 (FUJI) 23 October 1984 see abstract & DATABASE WPI Section Ch, Week 8448, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A11, AN 84-298548 see abstract & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 102, no. 10, 11 March 1985, Columbus, Ohio, US; abstract no. 80997t, see abstract ---	1,5,6,8, 15
A	EP,A,0 513 389 (NITTO DENKO CORP) 19 November 1992 see claim 2 see column 2, line 49 - column 3, line 27 see column 4, line 1 - column 5, line 46 ---	1,5,8,15
A	DE,A,35 09 068 (BAYER AG) 18 September 1986 cited in the application see claims 1-7; example 1 see page 7, line 1 - page 10, line 29 ---	1,5,6,8, 15
A	JOURNAL OF MEMBRANE SCIENCE vol. 46, no. 1 , September 1989 , AMSTERDAM, NL pages 1 - 28 P.W. KRAMER 'Low temperature plasma for the preparation of separation membranes' see abstract see page 10, last paragraph - page 11, paragraph 1 ---	1,5,8
		-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 94/00355

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOURNAL OF MEMBRANE SCIENCE vol. 36, no. 1, March 1988, AMSTERDAM, NL pages 187 - 199 F. VIGO 'Poly(vinyl chloride) ultrafiltration membranes modified by high frequency discharge treatment' see abstract; figures 8-8G see page 189, line 14 - page 192, line 10 see page 195, last paragraph - page 199, line 4 -----	1,5,8,12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.  
PCT/EP 94/00355

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0323341	05-07-89	JP-A-	1250265	05-10-89
		JP-A-	1170472	05-07-89
		JP-B-	4004906	29-01-92
		JP-A-	1170470	05-07-89
		JP-C-	1715001	27-11-92
		JP-B-	4002064	16-01-92
		AU-A-	2744888	29-06-89
		US-A-	5211913	18-05-93
DE-A-3712491	15-10-87	AU-A-	7135087	15-10-87
		JP-A-	62294407	21-12-87
EP-A-0513389	19-11-92	WO-A-	9209357	11-06-92
		US-A-	5282965	01-02-94
DE-A-3509068	18-09-86	DE-A-	3682791	23-01-92
		EP-A,B	0194546	17-09-86
		JP-A-	61212303	20-09-86

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 5 B01D69/00 A61M1/16 B29C59/14 A61L33/00 B01D67/00				
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK				
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 5 B01D B29C A61L C08J				
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen				
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)				
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN				
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.		
A	JOURNAL OF APPLIED POLYMER SCIENCE Bd. 44, 1992, NEW-YORK Seiten 1513 - 1522 PONCIN-EPAILLARD 'Plasma Modification of Cellulose Derivatives as Biomaterials' in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung; Abbildung 3 siehe Seite 1513, Spalte 2, letzter Absatz - Seite 1514, Spalte 1 siehe Seite 1515, Spalte 2, Absatz 2 siehe Seite 1516, Spalte 1, letzter Absatz - Seite 1517, Spalte 2, Absatz 1 ---	1, 4, 5, 7, 8		
A	EP,A,0 323 341 (TERUMO CORP) 5. Juli 1989  siehe Zusammenfassung; Anspruch 1 siehe Seite 5, letzter Absatz siehe Beispiel 5 ---	1, 5, 6, 8-10		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie				
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist. "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist. "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt). "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht. "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist.				
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist. "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden. "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist. "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist				
1	Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  18. Mai 1994	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  07.06.94		
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patendaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Hoornaert, P		

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE,A,37 12 491 (APPLIED MEMBRANE TECHNOLOGY INC) 15. Oktober 1987 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung; Abbildungen 3,4 siehe Ansprüche 1-14 siehe Seite 4, Zeile 60 - Seite 5, Zeile 26 siehe Seite 6, Zeile 20 - Seite 7, Zeile 10 siehe Seite 9, Zeile 20 - Seite 10, Zeile 5 ---	1,5,6,8, 12,14,15
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 9, no. 41 (C-267) 21. Februar 1985 & JP,A,59 186 604 (FUJI) 23. Oktober 1984 siehe Zusammenfassung & DATABASE WPI Section Ch, Week 8448, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A11, AN 84-298548 siehe Zusammenfassung & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 102, no. 10, 11. März 1985, Columbus, Ohio, US; abstract no. 80997t, siehe Zusammenfassung ---	1,5,6,8, 15
A	EP,A,0 513 389 (NITTO DENKO CORP) 19. November 1992 siehe Anspruch 2 siehe Spalte 2, Zeile 49 - Spalte 3, Zeile 27 siehe Spalte 4, Zeile 1 - Spalte 5, Zeile 46 ---	1,5,8,15
A	DE,A,35 09 068 (BAYER AG) 18. September 1986 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1-7; Beispiel 1 siehe Seite 7, Zeile 1 - Seite 10, Zeile 29 ---	1,5,6,8, 15
A	JOURNAL OF MEMBRANE SCIENCE Bd. 46, Nr. 1, September 1989 , AMSTERDAM, NL Seiten 1 - 28 P.W. KRAMER 'Low temperature plasma for the preparation of separation membranes' siehe Zusammenfassung siehe Seite 10, letzter Absatz - Seite 11, Absatz 1 ---	1,5,8
1		-/-

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>JOURNAL OF MEMBRANE SCIENCE        Bd. 36, Nr. 1, März 1988, AMSTERDAM, NL        Seiten 187 - 199        F. VIGO 'Poly(vinyl chloride)        ultrafiltration membranes modified by high        frequency discharge treatment'        siehe Zusammenfassung; Abbildungen 8-8G        siehe Seite 189, Zeile 14 - Seite 192,        Zeile 10        siehe Seite 195, letzter Absatz - Seite        199, Zeile 4</p> <p>-----</p>	1,5,8,12

1

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/00355

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-0323341	05-07-89	JP-A-	1250265	05-10-89
		JP-A-	1170472	05-07-89
		JP-B-	4004906	29-01-92
		JP-A-	1170470	05-07-89
		JP-C-	1715001	27-11-92
		JP-B-	4002064	16-01-92
		AU-A-	2744888	29-06-89
		US-A-	5211913	18-05-93
DE-A-3712491	15-10-87	AU-A-	7135087	15-10-87
		JP-A-	62294407	21-12-87
EP-A-0513389	19-11-92	WO-A-	9209357	11-06-92
		US-A-	5282965	01-02-94
DE-A-3509068	18-09-86	DE-A-	3682791	23-01-92
		EP-A,B	0194546	17-09-86
		JP-A-	61212303	20-09-86